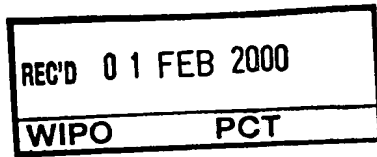


**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**



U 9/831506

EPO - DG 1

24.01.2000

(63)

**Bescheinigung**

EP 99 / 84 78

Die SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT in Berlin/Deutschland hat eine  
Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Anthranilsäureamide und deren Verwendung als Arzneimittel"

am 3. März 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-  
lichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol  
C 07 D 213/36 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 15. Dezember 1999  
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident  
Im Auftrag

Zeichen: 199 10 396.8

Agurks

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

# **Anthranilsäureamide und deren Verwendung als Arzneimittel**

Die Erfindung betrifft Anthranilsäureamide und deren Verwendung als  
5 Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente  
Angiogenese ausgelöst werden sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung  
der Anthranilsäureamide.

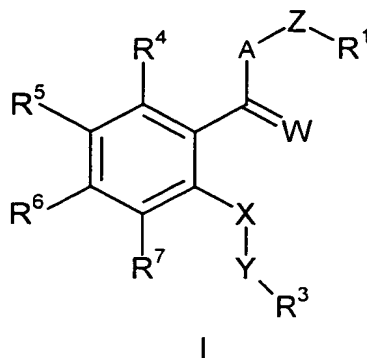
Persistente Angiogenese kann die Ursache für verschiedene Erkrankungen wie  
10 Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma,  
Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom,  
Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne  
Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome,  
Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen,  
15 wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen und  
Arteriosklerose sein oder zu einer Verschlimmerung dieser Erkrankungen  
führen.

Eine direkte oder indirekte Inhibition des VEGF-Rezeptors kann zur Behandlung  
20 derartiger Erkrankungen und anderer VEGF-induzierter pathologischer  
Angiogenese und vaskularer permeabler Bedingungen, wie Tumor-  
Vaskularisierung, verwendet werden. Beispielsweise ist bekannt, daß durch  
lösliche Rezeptoren und Antikörper gegen VEGF das Wachstum von Tumoren  
gehemmt werden kann.

25 Die persistente Angiogenese wird durch den Faktor VEGF über seinen  
Rezeptor induziert. Damit VEGF diese Wirkung entfalten kann ist es nötig, daß  
VEGF am Rezeptor bindet und eine Tyrosinphosphorylierung hervorgerufen  
wird.

Es sind bereits Phenyl-Anthranilamid-Derivate bekannt, die als Angiotensin II-Antagonisten (EP 564 356) und als Entzündungshemmer und Anti-Ulcera-Verbindungen (U.S. 3,409,668) zur Anwendung kommen.

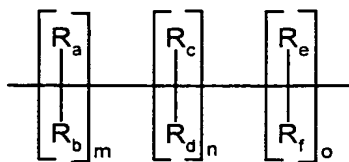
- 5 Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

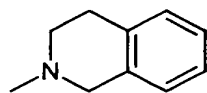
- 10 A für die Gruppe =NR<sup>2</sup> steht,  
 W für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome  
 oder die Gruppe =NR<sup>8</sup> steht,  
 Z für die Gruppe =NR<sup>10</sup> oder =N-, verzweigtes oder  
 unverzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder die Gruppe

15

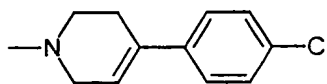


steht,

oder A, Z und R<sup>1</sup> gemeinsam die Gruppe



oder



- 20 bilden,

m, n und o

$R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$

5

X

Y

10

p

$R^1$

15

$R^2$

$R^3$

20

$R^4, R^5, R^6$  und  $R^7$

25

$R^{8-10}$

30

für 0 – 3 steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_{1-4}$  Alkyl oder die Gruppe  $=NR^{10}$  stehen und / oder  $R_a$  und oder  $R_b$  mit  $R_c$  und oder  $R_d$  oder  $R_c$  mit  $R_e$  und oder  $R_f$  eine Bindung bilden können, oder bis zu zwei der Reste  $R_a-R_f$  eine Brücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu  $R^1$  oder zu  $R^2$  schließen können,

für die Gruppe  $=NR^9$  oder  $=N-$  steht,

für die Gruppe  $-(CH_2)_p$  steht,

für 1-4 steht,

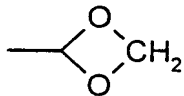
für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen,  $C_{1-6}$ -Alkyl, ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{1-6}$ -Alkoxy substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

für Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl steht oder mit  $R_a-R_f$  von Z oder zu  $R_1$  eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl steht,

für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes  $C_{1-6}$ -Alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Carboxyalkyl stehen,

oder  $R^5$  und  $R^6$  gemeinsam die Gruppe

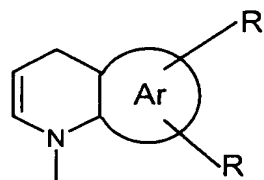
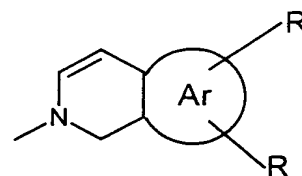
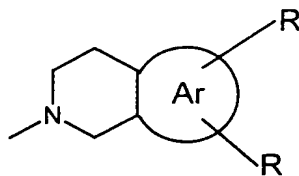
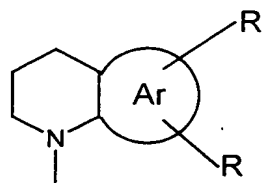
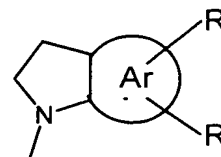
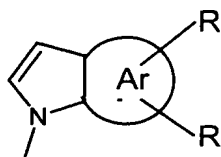
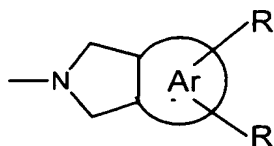


bilden,

für Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl steht, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze, eine Tyrosinphosphorylierung bzw. die persistente

Angiogenese stoppen und damit das Wachstum und ein Ausbreiten von Tumoren verhindern.

- Falls  $R^2$  eine Brücke zu  $R^1$  bildet, entstehen Heterocyclen, an die  $R^1$  ankondensiert ist. Beispielsweise seien genannt:



- 10 Stellen  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_{1-4}$  Alkyl dar, so bildet Z eine Alkylkette.

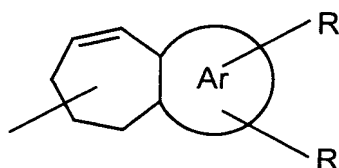
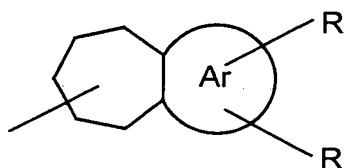
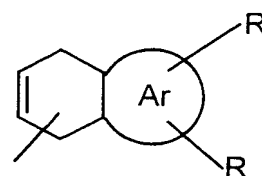
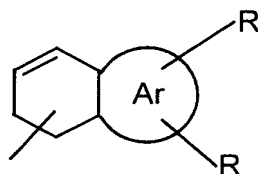
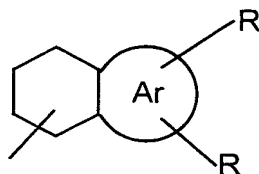
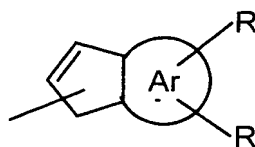
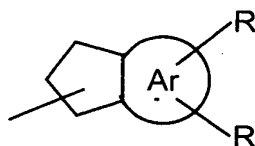
Bilden  $R_a$  und/ oder  $R_b$  mit  $R_c$  und/ oder  $R_d$  oder  $R_c$  und/ oder  $R_d$  mit  $R_e$  und/ oder  $R_f$  eine Bindung, so steht Z für eine Alkenyl- oder Alkynylkette.

- 15 Bilden  $R_a$  -  $R_f$  eine Brücke mit sich selbst, so stellt Z eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe dar.

Bilden bis zu zwei der Reste  $R_a$ - $R_r$  eine Brücke mit bis zu 3 C-Atomen zu  $R^1$  aus, so ist Z zusammen mit  $R^1$  ein benzo- oder hetaryl-kondensiertes (Ar) Cycloalkyl.

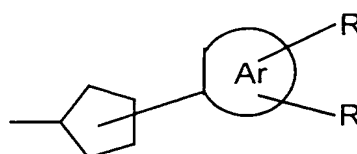
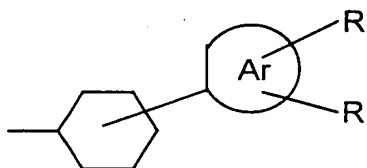
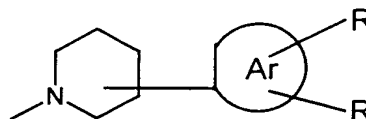
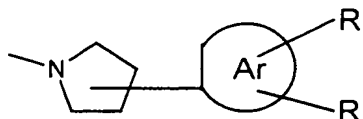
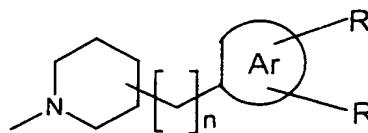
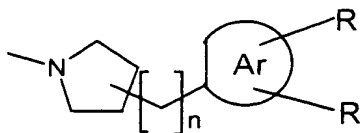
Beispielsweise seien genannt:

5



Schließt einer der Reste  $R_a$  -  $R_r$  zu  $R^2$  eine Brücke, so bildet sich ein Stickstoffheterozyklus, der durch eine Gruppe von  $R^1$  getrennt sein kann.

10 Beispielsweise seien genannt:



Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl zu verstehen, wobei C<sub>1-4</sub>-Alkylreste bevorzugt werden.

Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen.

- 10 Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

15

Die Alkenyl- und Alkynyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt und enthalten 2 - 6, bevorzugt 2 - 4 C-Atome. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-

en-1-yl, But-1-en-3-yl, Ethinyl, Prop-1-in-1-yl, But-1-in-1-yl, But-2-in-1-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

Der Arylrest hat jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl,  
5 Biphenyl und insbesondere Phenyl.

Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien  
als 5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol  
und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin,  
10 Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate.

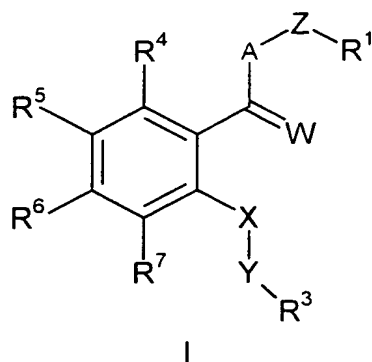
Der Aryl- und der Heteroarylrest kann jeweils 1-, 2- oder 3-fach gleich oder  
verschieden substituiert sein mit Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Nitro, Trifluormethyl,  
Trifluormethoxy, Cyano, SO<sub>q</sub>R<sup>5</sup> oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl, wobei q für 0 – 2 steht.  
15

Ist eine saure Funktion enthalten sind als Salze die physiologisch verträglichen  
Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die  
gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-  
glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin,  
20 Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-  
Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze  
organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure,  
25 Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure u.a.

Als besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen  
Formel I





erwiesen, in der

5 A

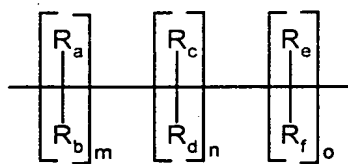
für die Gruppe  $=NR^2$  steht,

W

für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome  
oder die Gruppe  $=NR^8$ , steht,

Z

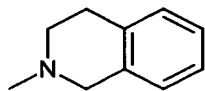
für die Gruppe  $=NR^{10}$  oder  $=N-$ , verzweigtes oder  
unverzweigtes  $C_{1-6}$ -Alkyl oder die Gruppe



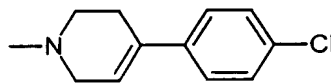
10

steht,

oder A, Z und  $R^1$  gemeinsam die Gruppe



oder



15

bilden,

m, n und o

für 0 – 3 steht,

$R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$

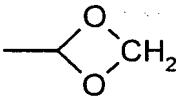
unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_{1-4}$  Alkyl

20

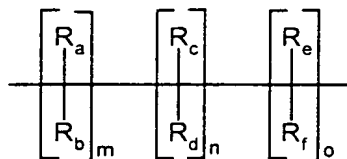
oder die Gruppe  $=NR^{10}$  stehen,

X

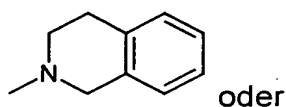
für die Gruppe  $=NR^9$  steht,

- Y für die Gruppe  $-(CH_2)_p$  steht,
- p für 1-4 steht,
- R<sup>1</sup> für Phenyl, Pyridyl, p-Chlorphenyl, p-Methylphenyl, p-Methoxyphenyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl steht,
- 5
- R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht oder mit R<sub>a</sub>-R<sub>r</sub> von Z oder zu R<sub>1</sub> eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,
- 10
- R<sup>3</sup> für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl steht,
- 15
- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen, oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam die Gruppe
- 20
- 
- bilden,
- R<sup>8-10</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.
- 25 Als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in denen
- A für die Gruppe  $=NR^2$  steht,
- W für Sauerstoff steht,
- 30

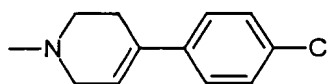
Z

für die Gruppe  $=NR^{10}$ ,  $=N-$  oder die Gruppesteht, oder A, Z und  $R^1$  gemeinsam die Gruppe

5



oder



10

m, n und o

bilden,

 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ 

für 0 – 3 stehen,

X

unabhängig voneinander für Wasserstoff der Methyl oder die Gruppe  $=NR^{10}$  stehen,

Y

für die Gruppe  $=NR^9$  oder  $=N-$  steht, $R^1$ für die Gruppe  $-CH_2-$  steht,

15

für Phenyl, Pyridyl, p-Chlorphenyl, p-Methylphenyl, p-Methoxyphenyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl steht,

 $R^2$ 

für Wasserstoff steht,

 $R^3$ 

für Pyridyl oder durch Hydroxy, Brom, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl steht,

20

 $R^4$  und  $R^7$ 

für Wasserstoff, Chlor, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,

 $R^5$  und  $R^6$ 

für Wasserstoff stehen,

25

 $R^9$ 

für Wasserstoff steht,

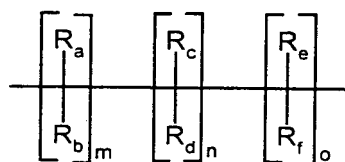
 $R^{10}$ 

für Wasserstoff oder Methyl steht,

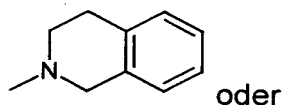
bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

Ebenfalls als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der  
5 allgemeinen Formel I erwiesen, in denen

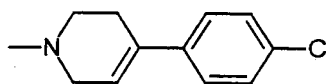
A für die Gruppe  $=NR^2$  steht,  
W für Schwefel steht,  
Z für die Gruppe  $=NR^{10}$ ,  $=N-$  oder die Gruppe



10 steht, oder A, Z und  $R^1$  gemeinsam die  
Gruppe



oder



bilden,

15 m, n und o

$R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$

für 0 – 3 stehen,

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl  
oder die Gruppe  $=NR^{10}$  stehen,

X

für die Gruppe  $=NR^9$  oder  $=N-$  steht,

Y

für die Gruppe  $-CH_2-$  steht,

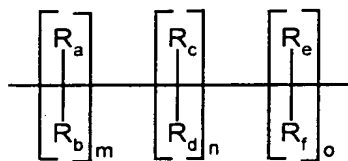
20  $R^1$

für Phenyl, Pyridyl, p-Chlorphenyl, p-Methylphenyl, p-Methoxyphenyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl steht,  
25  $R^2$   
für Wasserstoff steht,

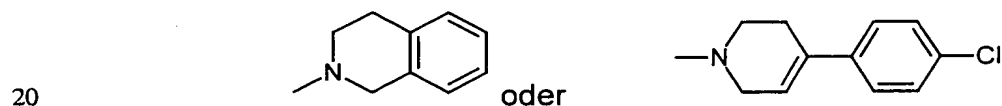
- $R^3$  für Pyridyl oder durch Hydroxy, Brom, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl steht,  
 5  $R^4$  und  $R^7$  für Wasserstoff, Chlor, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,  
 $R^5$  und  $R^6$  für Wasserstoff stehen,  
 $R^9$  für Wasserstoff steht,  
 $R^{10}$  für Wasserstoff oder Methyl steht,  
 10 bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

Ebenfalls als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in denen

- A für die Gruppe  $=NR^2$  steht,  
 15 W für zwei Wasserstoffatome steht,  
 Z für die Gruppe  $=NR^{10}$ ,  $=N-$  oder die Gruppe



steht, oder A, Z und  $R^1$  gemeinsam die Gruppe



bilden,

$m$ ,  $n$  und  $o$

$R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$

für 0 – 3 stehen,

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe  $=NR^{10}$  stehen,

25 X

für die Gruppe  $=NR^9$  oder  $=N-$  steht,

Y

für die Gruppe  $-CH_2-$  steht,

- 5  $R^1$  für Phenyl, Pyridyl, p-Chlorphenyl, p-Methylphenyl, p-Methoxyphenyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl steht,
- $R^2$  für Wasserstoff steht,
- 10  $R^3$  für Pyridyl oder durch Hydroxy, Brom, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl steht,
- $R^4$  und  $R^7$  für Wasserstoff, Chlor, Methyl, Methoxy, oder Trifluormethyl stehen,
- $R^5$  und  $R^6$  für Wasserstoff stehen,
- $R^9$  für Wasserstoff steht,
- 15  $R^{10}$  für Wasserstoff oder Methyl steht,
- bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindern eine Phosphorylierung, d. h. bestimmte Tyrosinkinasen können selektiv inhibiert werden, wobei die persistente Angiogenese gestoppt werden kann. Somit wird beispielsweise das Wachstum und die Ausbreitung von Tumoren unterbunden.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch die möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren oder, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und Enantiomeren.

30 Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind auf Grund ihrer inhibitorischen Aktivität in Bezug auf Phosphorylierung des VEGF-Rezeptors als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres Wirkprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die durch eine persistente Angiogenese hervorgerufen werden.

Da die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT identifiziert werden, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von solchen Krankheiten, die durch die über den VEGF-Rezeptor ausgelöste  
5 persistente Angiogenese oder eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorgerufen werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und  
10 FLT.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel zur Behandlung von Tumoren bzw. deren Verwendung.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder alleine oder in Formulierung als Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose,  
20 thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose und Verletzungen des Nervengewebes zum Einsatz kommen.

25 Bei der Behandlung von Verletzungen des Nervengewebes kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen eine schnelle Narbenbildung an den Verletzungsstellen verhindert werden, d. h. es wird verhindert, daß die Narbenbildung eintritt, bevor die Axone wieder Verbindung miteinander aufnehmen. Damit würde eine Rekonstruktion der Nervenverbindungen  
30 erleichtert.

Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

- 5 Derartige Arzneimittel, deren Formulierungen und Verwendungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren,  
 10 Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantations-  
 15 Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose und Verletzungen des Nervengewebes.

- Zur Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem  
 20 Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten,  
 25 Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.



Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

5

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

10 Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

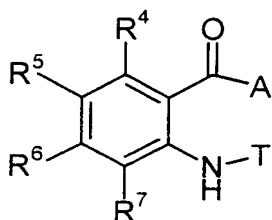
15

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende  
20 Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

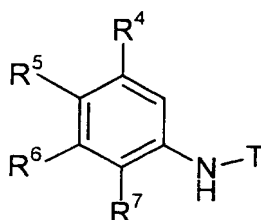
Die oben beschriebenen Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich  
25 bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der Formel I dadurch, daß man

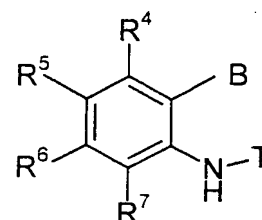
a) eine Verbindung der Formel II



II



III



IV

worin  $R^4$  bis  $R^7$  die obige Bedeutung haben und T H oder eine Schutzgruppe und A Halogen oder  $OR^{13}$  ist, wobei  $R^{13}$   $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $C_{1-4}$ -Acyl bedeutet oder  
 5 einen Ring mit T schliesst, zunächst N alkyliert und dann COA in ein Amid überführt und dann gegebenenfalls Schutzgruppen abspaltet, oder

b) eine Verbindung der Formel III

worin  $R^4$  bis  $R^7$  die obige Bedeutung haben und T H oder eine Schutzgruppe  
 10 bedeuten orthometalliert und dann durch Abfang mit einem Elektrophil in ein Amid überführt, dann die Schutzgruppe abspaltet und die Aminogruppe alkyliert, oder

c) eine Verbindung der Formel IV

15 worin  $R^4$  bis  $R^7$  die obige Bedeutung haben und T H oder eine Schutzgruppe und B Halogen oder O-Triflat, O-Tosylat oder O-Mesylat bedeuten in ein Amid überführt, dann die Schutzgruppe abspaltet und die Aminogruppe alkyliert

Die Reihenfolge der Schritte kann in allen drei Fällen vertauscht werden.

20

Die Amidbildung erfolgt nach literaturbekannten Methoden.

Zur Amidbildung kann man von einem entsprechenden Ester ausgehen. Der Ester wird nach J. Org. Chem. **1995**, 8414 mit Aluminiumtrimethyl und dem entsprechenden Amin in Lösungsmitteln wie Toluol bei Temperaturen von  $0^\circ\text{C}$   
 25 bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt. Enthält das Molekül zwei Estergruppen, werden beide in das gleiche Amid überführt.

Beim Einsatz von Nitrilen statt des Esters erhält man unter analogen Bedingungen Amidine.

Zur Amidbildung stehen aber auch alle aus der Peptidchemie bekannten  
5 Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise kann die entsprechende Säure in  
aprotischen polaren Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid über  
eine aktiviertes Säurederivat, zum Beispiel erhältlich mit Hydroxybenzotriazol  
und einem Carbodiimid wie zum Beispiel Diisopropylcarbodiimid, bei  
Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels  
10 vorzugsweise bei 80°C mit dem Amin umgesetzt werden. Für die Amidbildung  
kann auch das Verfahren über das gemischte Säureanhydrid, Imidazolid oder  
Azid eingesetzt werden. Ein vorheriger Schutz der Aminogruppe beispielsweise  
als Amid ist nicht in allen Fällen erforderlich, kann die Reaktion aber günstig  
beeinflussen. Ein besonderes Ausgangsmaterial sind Isatosäureanhydride, bei  
15 denen der Schutz der Aminogruppe und die Aktivierung der Säurefunktion  
gleichzeitig vorliegen.

Wenn man das Amin vorher in die BOC-geschützte Verbindung überführt, lässt  
sich die ortho-Stellung durch Umsetzung mit metallorganischen Verbindungen  
20 wie beispielsweise n-Butyllithium metallieren und anschliessend mit  
Isocyanaten oder Isothiocyanaten zu den Anthranilamiden bzw.  
Anthranilthioamiden abfangen. Ein Brom- oder Jodsubstituent in dieser ortho-  
Stellung erleichtern durch Halogen-Metall-Austausch die ortho-Metallierung. Als  
Lösungsmittel eignen sich Ether wie Diethylether oder Tetrahydrofuran oder  
25 Kohlenwasserstoffe wie Hexan aber auch Mischungen daraus. Die Zugabe von  
Komplexbildnern wie Tetramethylethyldiamin (TMEDA) ist vorteilhaft. Die  
Temperaturen bewegen sich zwischen -78°C und Raumtemperatur. Die  
Spaltung der BOC-Amide erfolgt durch Behandlung mit Säuren wie  
Trifluoressigsäure ohne Lösungsmittel oder in Lösungsmitteln wie  
30 Methylenchlorid bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des  
Lösungsmittels oder mit wässriger Salzsäure vorzugsweise 1N-Salzsäure in

Lösungsmitteln wie Ethanol oder Dioxan bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels.

Die Amidgruppe kann aber auch durch Carbonylierung eingeführt werden. Dazu  
 5 geht man von den entsprechenden Verbindungen der Formel IV (o-Jod-, o-Brom- oder o-Triflyloxyanilinen) aus, die mit Kohlenmonoxid bei Normal- oder auch erhöhtem Druck und einem Amin in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren wie zum Beispiel Palladium(II)chlorid oder Palladium(II) acetat oder auch Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) in  
 10 Lösungsmitteln wie Dimethylformamid umgesetzt werden. Die Zugabe eines Liganden wie Triphenylphosphin und die Zugabe einer Base wie Tributylamin kann vorteilhaft sein. (s. beispielsweise J.org.Chem. **1974**, 3327; J.org.Chem. **1996**, 7482; Synth. Comm. **1997**, 367; Tetr.Lett **1998**, 2835)

15 Sollen verschiedene Amidgruppen in das Molekül eingeführt werden, muss beispielsweise die zweite Estergruppe nach der Erzeugung der ersten Amidgruppe in das Molekül eingeführt und dann amidiert werden oder man hat ein Molekül in dem eine Gruppe als Ester, die andere als Säure vorliegt und amidiert die beiden Gruppen nacheinander nach verschiedenen Methoden.

20

Thioamide sind aus den Anthranilamiden durch Umsetzung mit Diphosphadithianen nach Bull Soc.Chim.Belg. **87**, 229,1978 oder durch Umsetzung mit Phosphorpentasulfid in Lösungsmitteln wie Pyridin oder auch ganz ohne Lösungsmittel bei Temperaturen von 0°C bis 200°C zu erhalten. .

25

Die Produkte können als elektronenreiche Aromaten auch elektrophilen aromatischen Substitutionen unterworfen werden. Die Substitution erfolgt dann in der ortho- oder para-Position zu der oder einer der Aminogruppe(n).

So kann durch Friedel-Crafts-Acylierung mit Säurechloriden in Gegenwart von  
 30 Friedel-Crafts Katalysatoren wie zum Beispiel Aluminiumtrichlorid in Lösungsmitteln wie Nitromethan, Schwefelkohlenstoff, Methylenchlorid oder

Nitrobenzol bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei Raumtemperatur acyliert werden.

Es kann nach literaturbekannten Verfahren beispielsweise durch Nitriersäure, verschieden konzentrierte Salpetersäure ohne Lösungsmittel oder durch

- 5 Metallnitratre wie beispielsweise Kupfer(II)nitrat oder Eisen(III)nitrat in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol oder Eisessig oder auch in Acetanhydrid eine oder mehrere Nitrogruppen eingeführt werden.

Die Einführung von Halogenen erfolgt nach literaturbekannten Verfahren z.B.

- 10 durch Umsetzung mit Brom, N-Brom- oder N-Jodsuccinimid oder Urotropinhydrotribromid in polaren Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Acetonitril, Methylenchlorid, Eisessig oder Dimethylformamid.

Die Reduktion der Nitrogruppe wird in polaren Lösungsmitteln bei

- 15 Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Als Katalysatoren für die Reduktion sind Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin oder auch Palladiumhydroxid gegebenenfalls auf Trägern geeignet. Statt Wasserstoff können auch zum Beispiel Ammoniumformiat, Cyclohexen oder Hydrazin in bekannter Weise benutzt werden.

- 20 Reduktionsmittel wie Zinn-II-chlorid oder Titan-(III)-chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride eventuell in Gegenwart von Schwermetallsalzen. Als Reduktionsmittel ist auch Eisen nutzbar. Die Reaktion wird dann in Gegenwart einer Säure wie z.B. Essigsäure oder Ammoniumchlorid gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittels wie zum
- 25 Beispiel Wasser, Methanol, Eisen/ Ammoniak etc. durchgeführt. Bei verlängerter Reaktionszeit kann bei dieser Variante eine Acylierung der Aminogruppe eintreten.

Wird eine Alkylierung einer Aminogruppe gewünscht, so kann nach üblichen

- 30 Methoden - beispielsweise mit Alkylhalogeniden - oder nach der Mitsunobu Variante durch Umsetzung mit einem Alkohol in Gegenwart von beispielsweise

Triphenylphosphin und Azodicarbonsäureester alkyliert werden. Man kann auch das Amin einer reduktiven Alkylierung mit Aldehyden oder Ketonen unterwerfen, wobei man in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie beispielsweise Natriumcyanoborhydrid in einem geeigneten inerten

5 Lösungsmittel wie zum Beispiel Ethanol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt. Wenn man von einer primären Aminogruppe ausgeht, so kann man gegebenenfalls nacheinander mit zwei verschiedenen Carbonylverbindungen umsetzen, wobei man gemischte

10 Derivate erhält [Literatur z.B. Verardo et al. Synthesis (1993), 121; Synthesis (1991), 447; Kawaguchi, Synthesis (1985), 701; Micovic et al. Synthesis (1991), 1043].

Es kann vorteilhaft sein, zunächst die Schiffsche Base durch Umsetzung des Aldehyds mit dem Amin in Lösungsmitteln wie Ethanol oder Methanol, gegebenenfalls unter Zugabe von Hilfsstoffen wie Eisessig zu bilden und dann

15 erst Reduktionsmittel wie z. B. Natriumcyanoborhydrid zuzusetzen.

Die Hydrierung von Alken-oder Alkingruppen im Molekül erfolgt in üblicher Weise beispielsweise durch katalytisch erregten Wasserstoff. Als Katalysatoren können Schwermetalle wie Palladium oder Platin, gegebenenfalls auf einem

20 Träger oder Raney-Nickel benutzt werden. Als Lösungsmittel lassen sich Alkohole wie z.B. Ethanol in Frage. Es wird bei Temperaturen von 0° C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels und bei Drücken bis zu 20 Bar, vorzugsweise aber bei Raumtemperatur und Normaldruck gearbeitet. Durch die Verwendung von Katalysatoren, wie beispielsweise eines Lindlar-Katalysators lassen sich

25 Dreifachbindungen zu Doppelbindungen partiell hydrieren, wobei vorzugsweise die Z-Form entsteht.

Die Acylierung einer Aminogruppe erfolgt in üblicher Weise beispielsweise mit einem Säurehalogenid oder Säureanhydrid gegebenenfalls in Gegenwart einer

30 Base wie Dimethylaminopyridin in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Pyridin, nach der Schotten-Baumann-Variante in wäßriger

Lösung bei schwach alkalischem pH-Wert oder durch Umsetzung mit einem Anhydrid in Eisessig.

Die Einführung der Halogene Chlor, Brom, Jod oder der Azidogruppe über eine Aminogruppe kann beispielsweise auch nach Sandmeyer erfolgen, indem man  
5 die mit Nitriten intermediär gebildeten Diazoniumsalze mit Kupfer(I)chlorid oder Kupfer(I)bromid in Gegenwart der entsprechenden Säure wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure oder mit Kaliumjodid umsetzt.

10 Wenn ein organischer Salpetrigsäureester benutzt wird, kann man die Halogene z.B. durch Zusatz von Methylenjodid oder Tetrabrommethan einführen in einem Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid. Die Entfernung der Aminogruppe kann entweder durch Umsetzung mit einem organischen Salpetrigsäureester in Tetrahydrofuran oder durch Diazotierung  
15 und reduktive Verkochung des Diazoniumsalzes beispielsweise mit phosphoriger Säure gegebenenfalls unter Zugabe von Kupfer (I) oxid bewerkstelligt werden.

Die Einführung von Fluor gelingt beispielsweise durch Balz-Schiemann-  
20 Reaktion des Diazoniumtetrafluorborates oder nach J. Fluor. Chem. **76,1996,59-62** durch Diazotierung i.G. von HFXPyridin und anschließende Verkochung gegebenenfalls i.G. einer Fluoridionenquelle wie z.B. Tetrabutylammoniumfluorid.

25 Die Einführung der Azidogruppe gelingt nach Diazotierung durch Umsetzung mit Natriumazid bei Raumtemperatur.

Etherspaltungen werden nach literaturüblichen Verfahren durchgeführt. Dabei kann auch bei mehreren im Molekül vorhandenen Gruppen eine selektive  
30 Spaltung erreicht werden. Dabei wird der Ether beispielsweise mit Bortribromid in Lösungsmitteln wie Dichlormethan bei Temperaturen zwischen  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis

zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei  $-78^{\circ}\text{C}$  behandelt. Es ist aber auch möglich, den Ether durch Natriumthiomethylat in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid zu spalten. Die Temperatur kann zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei  $150^{\circ}\text{C}$  liegen.

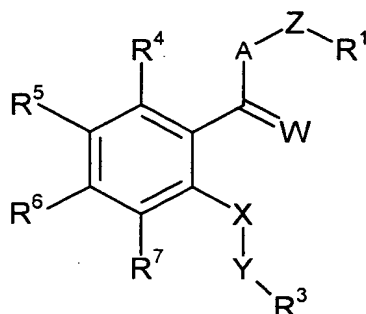
5

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

10 Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

15 Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

20 Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Isatosäure-Derivate der allgemeinen Formel V



V,

in der  $\text{R}^3 - \text{R}^7$ , X, Y und W die in der allgemeinen Formel I beschriebenen Bedeutungen haben und in der A für die Gruppe  $=\text{NR}^2$  oder Sauerstoff steht



und Z und R<sup>1</sup> gemeinsam eine an X gebundene =C=O Gruppe bilden, sowie deren Isomeren und Salze, als wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

- 5 Besonders wertvoll sind solche Zwischenprodukte der allgemeinen Formel V, in der

A und W	für Sauerstoff stehen,
Z und R <sup>1</sup>	gemeinsam eine an X gebundene =C=O Gruppe bilden,
10 X	für die Gruppe =NR <sup>9</sup> oder =N- steht,
Y	für die Gruppe -CH <sub>2</sub> - steht,
R <sup>3</sup>	für Pyridyl oder durch Hydroxy, Brom, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl steht,
15 R <sup>4</sup> und R <sup>7</sup>	für Wasserstoff, Chlor, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,
R <sup>5</sup> und R <sup>6</sup>	für Wasserstoff stehen,
R <sup>9</sup>	für Wasserstoff steht,

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

20

Die Zwischenprodukte sind teilweise selbst aktiv und können somit ebenfalls zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose und Verletzungen des Nervengewebes zum Einsatz kommen.

30

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

5

### Beispiel 1.0

Herstellung von N2 – (4 – Pyridylmethyl) – anthranilsäuremethylester

10

Unter Stickstoffatmosphäre wird ein Gemisch von 7,5 g Anthranilsäuremethylester und 8,6 g Pyridin- 4 – carbaldehyd in 300 ml Methanol mit 3 ml Essigsäure versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

15

Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 5,7 g Natriumcyanoborhydrid (85 %ig) versetzt und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden nochmals 1,14 g Natriumcyanoborhydrid (85 %ig) nachgegeben

20

und weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die getrocknete organische Phase wird eingedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel, unter Verwendung von Hexan/ Essigester (1+1), gereinigt.

Man erhält 10,2 g der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 85,6 °C

### Beispiel 2.0

Herstellung von N -(3 - Phenylprop -1- yl) -N2- (4 - pyridylmethyl) - anthranilsäureamid

5

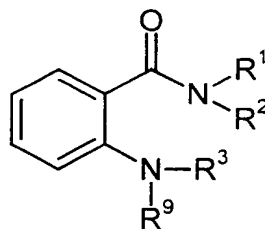
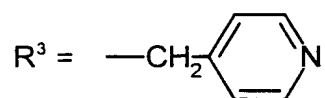
242 mg N2 – (4 – Pyridylmethyl) - anthranilsäuremethylester werden in 3,5 ml Toluol vorgelegt, mit 202 mg 3-Phenylpropylamin versetzt und bei 0°C zügig mit 0,75 ml einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Toluol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann 1 Stunde bei Raumtemperatur und anschließend 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird anschließend aus Essigester umkristallisiert.

15

Man erhält 265 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 117,4 °C.

20

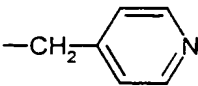
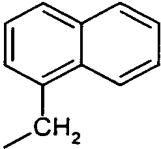
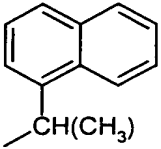
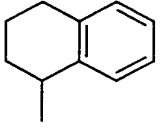
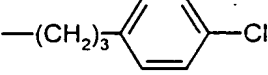
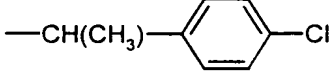
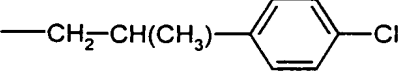
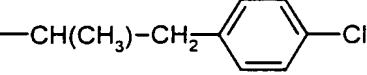
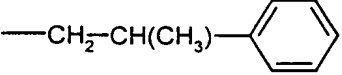
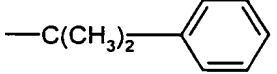
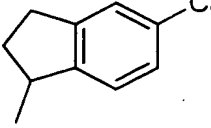
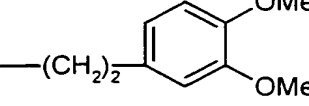
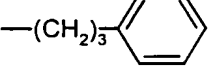
In analoger Verfahrensweise zu Beispiel 2.0 werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

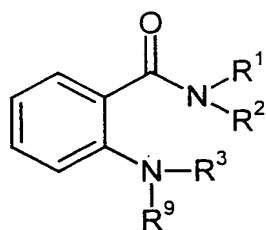

 $R^2, R^9 = H$ 


5

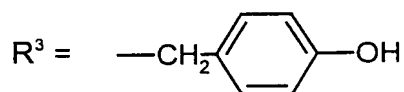
10

Beispiel	$R^1$	Schmelzpunkt °C
2.2		133,4
2.3		152,8
2.4		105,7
2.5		Öl
2.6		124
2.7		88,1
2.10		115
2.11		170,5
2.12		65,5

Beispiel	R <sup>1</sup>	Schm Izpunkt °C
2.13		Öl
2.14		119
2.15		156,2
2.16		121,7
2.17		Öl
2.18		166,4
2.19		Öl
2.20		132,9
2.22		Öl
2.23		133,8
2.25		Öl
2.26		Öl
2.27		117,4

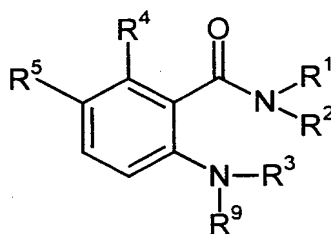


5

 $R^2, R^9 = H$ 


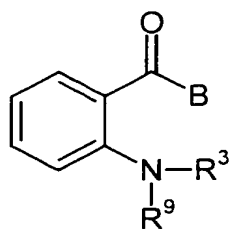
10

Beispiel	R¹	Schmelzpunkt °C
2.1	$-(CH_2)_2-C_6H_4-Cl$	103-105


 $R^2, R^9 = H$ 

15

Beispiel	R⁵	R⁴	R³	R¹	Schmelzpunkt °C
2.21	Cl	H	$-CH_2-C_5H_4N$	$-CH_2-C_6H_4-Cl$	Öl
2.24	H	Cl	$-CH_2-C_5H_4N$	$-CH_2-C_6H_4-Cl$	135-136
2.28	Cl	H	$-CH_2-C_5H_4N$	$-(CH_2)_3-C_6H_5$	Öl



5

Beispiel	R <sup>9</sup>	R <sup>3</sup>	B	Schmelzpunkt °C
2.8	H			Öl
2.9	H			136,8

**Beispiel 3.0**

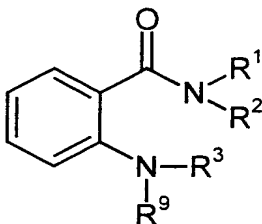
X

## 5 Herstellung von N-(4-Chlorbenzyl)-N2-(4-methoxybenzyl)anthranilamid

425 mg N-(4-Methoxybenzyl)isatosäureanhydrid werden in 20 ml Tetrahydrofuran p.A. gelöst, mit 234 mg 4-Chlorbenzylamin versetzt und 4 Stunden  
 10 am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeeengt, in Essigester aufgenommen, gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Ethylalkohol umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung vom Schmelzpunkt 130,5 °C.

15

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



20

 $R^2, R^9 = H$ 

25

Beispiel	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Schmelzpunkt °C
3.1			100,7
3.2			110,5

X

X



**Beispiel 4.0**

Herstellung von N-[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]-N2-(4-hydroxybenzyl)anthranilamid

5

71 mg N-[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]-N2-(4-methoxybenzyl)anthranilamid werden unter Stickstoffatmosphäre in 2 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und mit 76 mg Natriumthiomethylat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1,5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 30 ml Wasser versetzt und anschließend mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Hexan + Essigester (7 + 3) als Elutionsmittel chromatographiert.

10

15 Man erhält 23 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 103 – 105 °C.

Das nachfolgende Beispiel erläutert die Herstellung der erfindungsgemäßen Zwischenprodukte, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

5

### Beispiel 5.0

Herstellung von N –( 4 – Methoxybenzyl)isatosäureanhydrid als Zwischenprodukt zur Herstellung der erfindungsgemäßen Endprodukte.

10

Unter Stickstoffatmosphäre wird eine Lösung aus 5 g Isatosäureanhydrid und 100 ml N,N – Dimethylacetamid in einem Eisbad gekühlt und portionsweise mit 1,35 g Natriumhydrid (Öl ~60%ig) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 30 Minuten bei Raumtemperatur und weitere 30 Minuten bei 60°C Badtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden unter Rühren 5 ml 4-Methoxybenzaldehyd eingetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und auf 100 ml Eis/Wasser gegossen. Der Niederschlag wird abgetrennt, in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen, gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert.

15

20

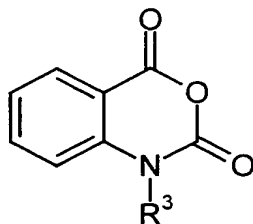
Man erhält 3,4 g der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 143 °C.

25

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

30

35



Beispiel	$R^3$	Schmelzpunkt °C
3.1		Öl
3.2		Öl

Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele erläutern die biologische Wirkung und Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

5

### **Für die Versuche benötigte Lösungen**

Stammlösungen

Stammlösung A: 3mM ATP in Wasser pH 7,0 (-70°C)

Stammlösung B: g-33P-ATP 1mCi/ 100µl

10 Stammlösung C: poly-(Glu4Tyr) 10mg/ ml in Wasser

Lösung für Verdünnungen

Substratlösemittel: 10mM DTT, 10 mM Manganchlorid, 100 mM  
Magnesiumchlorid

15 Enzymlösung: 120 mM Tris/ HCl, pH 7,5, 10 µM Natriumvanadiumoxid

### **Anwendungsbeispiel 1**

20 Hemmung der KDR- und FLT-1 Kinaseaktivität in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen

In einer spitz zulaufenden Mikrotiterplatte (ohne Proteinbindung) werden 10 µl Substratmix (10µl Vol ATP Stammlösung A + 25µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl der  
25 Stammlösung B) + 30µl poly-(Glu4Tyr) Stammlösung C + 1,21ml Substratlösemittel), 10 µl Hemmstofflösung (Substanzen entsprechend den Verdünnungen, als Kontrolle 3% DMSO in Substratlösemittel) und 10 µl Enzymlösung (11,25µg Enzymstammlösung (KDR oder FLT-1 Kinase) werden bei 4°C in 1,25ml Enzymlösung verdünnt) gegeben. Es wird gründlich  
30 durchgemischt und bei 10 Minuten Raumtemperatur inkubiert. Anschließend gibt man 10µl Stop-Lösung (250mM EDTA, pH 7,0) zu, mischt und überträgt 10 µl der Lösung auf einen P 81 Phosphozellulosefilter. Anschließend wird

mehrfach in 0,1M Phosphorsäure gewaschen. Das Filterpapier wird getrocknet, mit Meltilex beschichtet und im Microbetazähler gemessen.

- Die IC50-Werte bestimmen sich aus der Inhibitorkonzentration, die notwendig ist, um den Phosphateinbau auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug des Leerwertes (EDTA gestoppte Reaktion) zu hemmen.

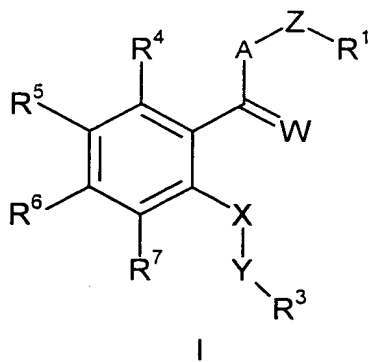
Die Ergebnisse der Kinase-Inhibition IC50 in  $\mu\text{M}$  sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Beispiel-Nr.	VEGFR I (FLT)	VEGFR II (KDR)
2.1	0,5	0,2
2.2	0,01	0,3
2.4	0,02	0,02
2.18	1,0	KH
2.19	0,1	0,2
2.20	0,4	0,5
2.22	0,3	0,5
2.23	>10	>10
3.0	KH	3,0
3.2	2,0	2,0

KH= keine Hemmung

## Patentansprüche

### 1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

A

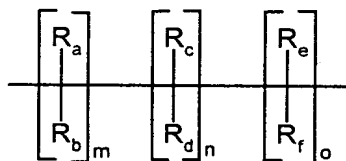
für die Gruppe  $=NR^2$  steht,

W

für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome  
oder die Gruppe  $=NR^8$  steht,

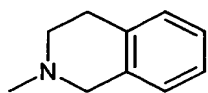
Z

für die Gruppe  $=NR^{10}$  oder  $=N-$ , verzweigtes oder  
unverzweigtes  $C_{1-6}$ -Alkyl oder die Gruppe

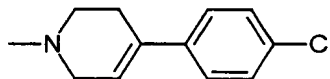


steht,

oder A, Z und  $R^1$  gemeinsam die Gruppe



oder



bilden,

m, n und o

für 0 – 3 steht,

$R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$

unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_{1-4}$  Alkyl oder die Gruppe  $=NR^{10}$  stehen und / oder  $R_a$  und oder  $R_b$  mit  $R_c$  und oder  $R_d$  oder  $R_c$  mit  $R_e$  und oder  $R_f$  eine Bindung bilden können, oder bis zu zwei der Reste  $R_a-R_f$  eine Brücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu  $R^1$  oder zu  $R^2$  schließen können,

X

für die Gruppe  $=NR^9$  oder  $=N-$  steht,

Y

für die Gruppe  $-(CH_2)_p$  steht,

p

für 1-4 steht,

$R^1$

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen,  $C_{1-6}$ -Alkyl, ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{1-6}$ -Alkoxy substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

$R^2$

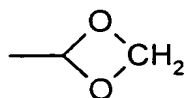
für Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl steht oder mit  $R_a-R_f$  von Z oder zu  $R_1$  eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,

$R^3$

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl steht,

$R^4, R^5, R^6$  und  $R^7$

für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes  $C_{1-6}$ -Alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Carboxyalkyl stehen, oder  $R^5$  und  $R^6$  gemeinsam die Gruppe



bilden,

$R^{8-10}$ 

für Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl steht,  
bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

5

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der

A für die Gruppe  $=NR^2$  steht,

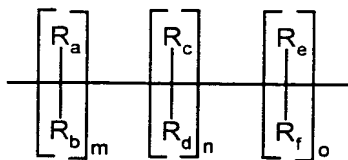
W für Sauerstoff, Schwefel, zwei

10

Wasserstoffatome oder die Gruppe  $=NR^8$ ,  
steht,

Z

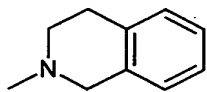
für die Gruppe  $=NR^{10}$  oder  $=N-$ , verzweigtes  
oder unverzweigtes  $C_{1-6}$ -Alkyl oder die Gruppe



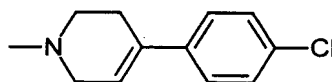
15

steht,

oder A, Z und  $R^1$  gemeinsam die Gruppe



oder



20

bilden,

m, n und o

für 0 – 3 steht,

$R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$

unabhängig voneinander für Wasserstoff,  
 $C_{1-4}$  Alkyl oder die Gruppe  $=NR^{10}$  stehen,

X

für die Gruppe  $=NR^9$  steht,

25

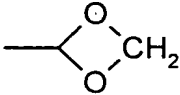
Y

für die Gruppe  $-(CH_2)_p$  steht,

p

für 1-4 steht,



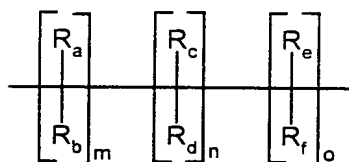
5	$R^1$	für Phenyl, Pyridyl, p-Chlorphenyl, p-Methylphenyl, p-Methoxyphenyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl steht,
10	$R^2$	für Wasserstoff oder $C_{1-6}$ -Alkyl steht oder mit $R_a$ - $R_f$ von Z oder zu $R_1$ eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,
15	$R^3$	für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen $C_{1-6}$ -Alkyl, $C_{1-6}$ -Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl steht,
20	$R^4, R^5, R^6$ und $R^7$	für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes $C_{1-6}$ -Alkoxy oder $C_{1-6}$ -Alkyl stehen, oder $R^5$ und $R^6$ gemeinsam die Gruppe
		
25	$R^{8-10}$	bilden, für Wasserstoff oder $C_{1-6}$ -Alkyl steht, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in denen
- A für die Gruppe  $=NR^2$  steht,

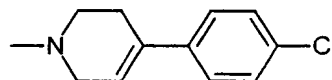
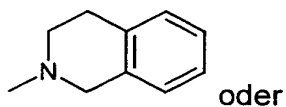
W

für Sauerstoff steht,

Z

für die Gruppe  $=NR^{10}$ ,  $=N-$  oder die Gruppe

5

steht, oder A, Z und  $R^1$  gemeinsam die Gruppe

10

bilden,

m, n und o

für 0 – 3 stehen,

 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ unabhängig voneinander für Wasserstoff der Methyl oder die Gruppe  $=NR^{10}$  stehen,

X

für die Gruppe  $=NR^9$  oder  $=N-$  steht,

15

Y

für die Gruppe  $-CH_2-$  steht, $R^1$ 

für Phenyl, Pyridyl, p-Chlorphenyl, p-Methylphenyl, p-Methoxyphenyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl steht,

20

 $R^2$ 

für Wasserstoff steht,

 $R^3$ 

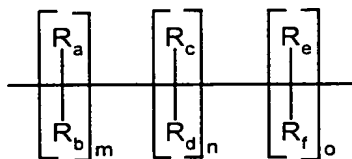
für Pyridyl oder durch Hydroxy, Brom, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl steht,

25

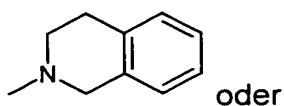
$R^4$  und  $R^7$  für Wasserstoff, Chlor, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,  
 $R^5$  und  $R^6$  für Wasserstoff stehen,  
 $R^9$  für Wasserstoff steht,  
 $R^{10}$  für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in denen

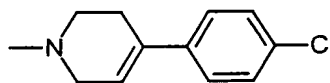
A für die Gruppe  $=NR^2$  steht,  
 W für Schwefel steht,  
 Z für die Gruppe  $=NR^{10}$ ,  $=N-$  oder die Gruppe



steht, oder A, Z und  $R^1$  gemeinsam die Gruppe



oder



bilden,

$m$ ,  $n$  und  $o$

für 0 – 3 stehen,

$R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe  $=NR^{10}$  stehen,

X

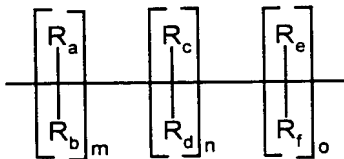
für die Gruppe  $=NR^9$  oder  $=N-$  steht,

Y

für die Gruppe  $-CH_2-$  steht,

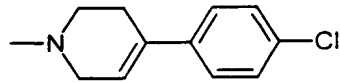
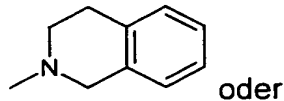
- 5  $R^1$  für Phenyl, Pyridyl, p-Chlorphenyl, p-Methylphenyl, p-Methoxyphenyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl steht,
- 10  $R^2$  für Wasserstoff steht,  
 $R^3$  für Pyridyl oder durch Hydroxy, Brom, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl steht,
- $R^4$  und  $R^7$  für Wasserstoff, Chlor, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,
- 15  $R^5$  und  $R^6$  für Wasserstoff stehen,  
 $R^9$  für Wasserstoff steht,  
 $R^{10}$  für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

- 20 5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in denen
- A für die Gruppe  $=NR^2$  steht,  
W für zwei Wasserstoffatome steht,  
Z für die Gruppe  $=NR^{10}$ ,  $=N-$  oder die Gruppe



25

steht, oder A, Z und  $R^1$  gemeinsam die Gruppe



bilden,

m, n und o

für 0 – 3 stehen,

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub>

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen,

X

für die Gruppe =NR<sup>9</sup> oder =N- steht,

Y

für die Gruppe -CH<sub>2</sub>- steht,

R<sup>1</sup>

für Phenyl, Pyridyl, p-Chlorphenyl, p-Methylphenyl, p-Methoxyphenyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl steht,

R<sup>2</sup>

für Wasserstoff steht,

R<sup>3</sup>

für Pyridyl oder durch Hydroxy, Brom, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl steht,

R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup>

für Wasserstoff, Chlor, Methyl, Methoxy, oder Trifluormethyl stehen,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>

für Wasserstoff stehen,

R<sup>9</sup>

für Wasserstoff steht,

R<sup>10</sup>

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren und Salze.

6. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome,

Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose und Verletzungen des Nervengewebes.

5

7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.

10

8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose und Verletzungen des Nervengewebes.

15

20

9. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 und Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 6 und 8 mit geeigneten Formulierungen und Trägerstoffen.

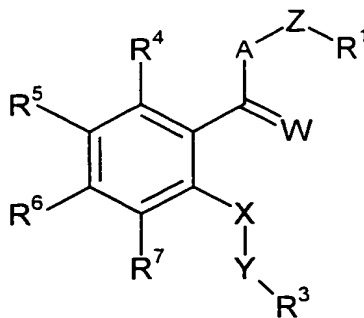
25

10. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

30

11. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 in die Form eines pharmazeutischen Präparats für die enterale, parenterale und orale Applikation.

## 12. Isatosäure-Derivate der allgemeinen Formel V



V,

in der  $R^3 - R^7$ , X, Y und W die in der allgemeinen Formel I beschriebenen Bedeutungen haben und in der A für die Gruppe  $=NR^2$  oder Sauerstoff steht und Z und  $R^1$  gemeinsam eine an X gebundene  $=C=O$  Gruppe bilden, sowie deren Isomeren und Salze, als Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

13. Verbindungen der allgemeinen Formel V, in der
- |                 |  |
|-----------------|--|
| A und W         | für Sauerstoff stehen,   |
| Z und $R^1$     | gemeinsam eine an X gebundene $=C=O$ Gruppe bilden,  |
| X               | für die Gruppe $=NR^9$ oder $=N-$ steht,   |
| Y               | für die Gruppe $-CH_2-$ steht,   |
| $R^3$           | für Pyridyl oder durch Hydroxy, Brom, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl steht, |
| $R^4$ und $R^7$ | für Wasserstoff, Chlor, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,  |

$R^5$  und  $R^6$  für Wasserstoff stehen,  
 $R^9$  für Wasserstoff steht,  
bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze, als Zwischenprodukte zur  
Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

5

14. Verbindungen der allgemeinen Formel V, gemäß den Absprüchen 12 und 13, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose und Verletzungen des Nervengewebes.

10

15



## **Zusammenfassung**

- Es werden Anthranilsäureamide und deren Verwendung als Arzneimittel zur
- 5 Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung der Anthranilsäureamide beschrieben.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**